

## ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета, доктора медицинских наук Калугиной Аллы Станиславовны на диссертацию Нгуен Конг Туан на тему «Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора» представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Вопросы повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с субоптимальным и «слабым» ответом на стимуляцию являются сегодня очень актуальными. Это одна из самых сложных категорий пациенток. Разработка различных способов прогнозирования наступления беременности, поиск новых современных подходов для повышения результативности программ ВРТ у данной когорты пациенток имеет медицинскую и социальную направленность. Ответная реакция на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) гонадотропинами является независимым фактором успеха лечения бесплодия методом ЭКО. По количеству полученных ооцитов в циклах ЭКО/ИКСИ, уровень ответа яичников на стимуляцию разделяется на: слабый ответ (0 – 3 ооцита); субоптимальный ответ (4 - 9 ооцитов); нормальный (10 – 15 ооцитов) и избыточный (> 15 ооцитов). Среди женщин, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО, частота встречаемости больных с субоптимальным ответом яичников достаточно высокая (43,3% по данным Human Fertilisation and Embryology Authority), а эффективность проведенных протоколов ЭКО у данной когорты пациенток значительно ниже, чем у женщин с нормальным ответом. Однако, данные о

детальных клинико-лабораторных характеристиках и показателях результативности протоков ЭКО с субоптимальным ответом мало изучены, поскольку этой когорте пациенток не уделяется целенаправленное внимание как исследователей, так и клиницистов, и они нередко рассматриваются в одной группе с женщинами, имеющими нормальный ответ.

Большой научный интерес представляет новый подход к использованию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) у пациенток с субоптимальным ответом на КОС. В настоящее время существует большое количество исследований, направленных на определение роли Г-КСФ в репродуктивной медицине. Г-КСФ синтезируется многими клетками репродуктивных органов, его рецепторы присутствуют в большинстве клеток женских половых органов, что позволяет Г-КСФ выполнять важную роль в реализации репродуктивной функции. В некоторых исследованиях была выявлена корреляция между содержанием Г-КСФ в фолликулярной жидкости и уровнем ответной реакции яичников на стимуляции, а также качеством полученных ооцитов, что подтвердит его функцию в регуляции фолликулогенеза. Более того, Г-КСФ способен улучшать адгезию эмбриона, миграцию клеток, тканевое ремоделирование и ангиогенез во время имплантации и, таким образом, оказывать терапевтический эффект в клинических наблюдениях среди больных с повторными неудачами ЭКО или привычным невынашиванием.

Таким образом, диссертационная работа Нгуен Конг Туан посвященная вопросам оптимизации лечения бесплодия методом ЭКО у женщин с предполагаемым субоптимальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию путем применения препаратов Г-КСФ, представляется своевременной актуальной и перспективной. В работе представлены положения по персонифицированному подходу к пациентам с субоптимальным ответом яичников на КОС.

Цель исследования, поставленная автором правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают задачи, решение которых

проводилось на высоком методологическом уровне, с применением высокоинформативных и современных методов исследования.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной диссертационной работе впервые создана шкала прогнозирования субоптимального ответа на основе комплексной оценки предиктивных факторов.

Разработанный соискателем протокол контролируемой овариальной стимуляции гонадотропинами в сочетании с использованием Г-КСФ, позволит повышать ответную реакцию яичников, эмбриологические характеристики, а также частоту имплантации и наступления клинической беременности у пациенток с риском развития субоптимального ответа.

Выявленная автором корреляция содержания Г-КСФ в фолликулярной жидкости с количеством полученных и зрелых ооцитов, позволит подтверждать положительный эффект Г-КСФ на фолликулогенез у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом.

### **Практическая значимость работы**

Результаты выполненного исследования имеет значение как для науки, так и для практической медицины.

Практическое значение диссертационного исследования состоит в том, что в рамках него был предложен метод оптимизации лечения бесплодия в программах ВРТ у женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников с использованием препаратов Г-КСФ в протоколе контролируемой овариальной стимуляции.

В ходе диссертационной работы была разработана автором шкала прогнозирования субоптимального ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию (патент № RU 2774145 С1 от 15.06.2022 г.).

Предложен новый способ прогнозирования наступления клинической беременности в циклах ЭКО у пациенток с предполагаемым субоптимальным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции гонадотропинами, использование которого позволяет избегать безрезультатного переноса эмбрионов.

По результатам исследования Нгуен Конг Туан позволить оптимизировать лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ для когорты пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют оптимизировать клинический подход к лечению бесплодия у когорты больных с риском развития субоптимального ответом яичников.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Диссертационная работа основана на репрезентативном клиническом материале, выполнена с применением современных и высокоинформативных методов исследования.

В соответствии с четкими критериями включения и исключения обследовано более восьмисот пациенток. Автором получены важные результаты, на основе которых сформулированы положения, выводы и практические рекомендации. При статистической обработке использованы современные методы статистического анализа.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру, представлена на 132 страницах машинописного текста и включает в себя введение и шесть глав

(литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации) и список литературы. Библиографический указатель содержит 235 литературных источников, из которых 15 ответственных и 220 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 23 таблицами. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК. Кроме русскоязычной версии, работа также имеет англоязычный вариант.

Во введении отражено грамотное обоснование актуальности представленного диссертационного исследования, сформирована цель исследования, из которой вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и их апробация, указан личный вклад автора.

Представленный в первой главе обзор литературы соответствует теме диссертации. В нем соискатель отражает представление о субоптимальном ответе яичников, возможные факторы риска, а также предполагаемые методы его преодоления. Проводит детальный анализ имеющихся данных о роли гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в репродуктивной медицине. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой.

Во второй главе отображен дизайн исследования, критерии включения и исключения из него. Подробно описаны использованные методы исследования, дано детальное описание метода лечения в каждой из исследуемых клинических групп. Всем пациентам проведено стандартное обследование, регламентированное приказом Минздрава РФ, а также осуществлены дополнительные лабораторные методы обследования: определение уровня Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в день выполнения трансвагинальной пункции фолликулов.

Третья глава представляет собой результаты исследований. Представлена подробная клинико-anamnestическая характеристика женщин,

принявших участие в исследовании. Произведен детальный сравнительный анализ клинических и лабораторных результатов в исследуемых группах, подкрепленный современными методами статистической обработки данных и иллюстрированный достаточным количеством рисунков и таблиц. Проведены межгрупповой сравнительный анализ и корреляционная взаимосвязь с использованием современных статистических методов обработки, обнаружены значимые факторы риска развития субоптимального ответа, основные характеристики проколов ЭКО/ИКСИ с субоптимальным ответом, а также положительный эффект подкожного применения Г-КСФ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом. Автор создал способ прогнозирования развития субоптимального ответа, а также предложил новый предиктор наступления беременности в программах ЭКО у пациенток с предполагаемым субоптимальным ответом на контролирующую овариальную стимуляцию.

Глава «Обсуждение результатов» является важной с позиции подведения итогов и логично интерпретирует полученные данные. Автору удалось грамотно сопоставить основные результаты диссертационной работы с выводами других исследователей.

Выводы работы логично вытекают из собственных данных, полученных автором. Поставленные цель и задачи решены полностью. Практические рекомендации конкретно сформулированы и понятны.

Список литературы включает достаточное число отечественных и зарубежных источников. Оформление списка литературы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» и в учебный процесс

кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Результаты диссертационной работы возможно применять в работе клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий, в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских ВУЗов и последипломном образовании специалистов акушеров-гинекологов.

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

Но есть несколько вопросов:

1. Каков механизм влияния Г-КСФ на фолликулогенез? Какова его роль в оогенезе?
2. Чем Вы можете объяснить обратную корреляцию эффективной дозы ФСГ с концентрацией Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости?

### **Заключение**

Представленная соискателем диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - оптимизации тактики лечения бесплодия у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролирующую овариальную стимуляцию путем подкожного применения препаратов Г-КСФ.

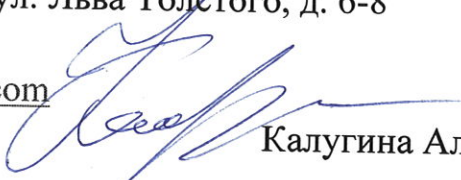
Диссертация Нгуен Конг Туан на тему «Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения

ученных степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» соискатель Нгуен Конг Туан заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры акушерства,  
гинекологии и неонатологии  
ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени И. П. Павлова МЗ РФ",  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Тел. 8-921-923-97-92,  
E-mail: [alla19021962@gmail.com](mailto:alla19021962@gmail.com)

Дата

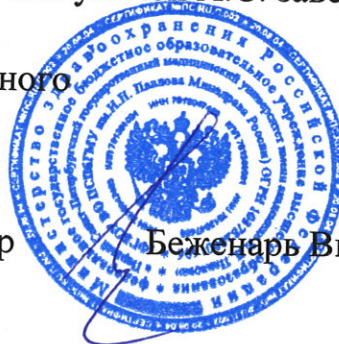


Калугина Алла Станиславовна

Подпись доктора медицинских наук Калугиной А.С. заверяю:

Ученый секретарь Первого  
Санкт-Петербургского государственного  
Медицинского университета  
имени академика И.П. Павлова

доктор медицинских наук, профессор



Беженарь Виталий Федорович